

**Compsn. for percutaneous admin. - comprises indomethacin or diazepam, as well as other organic species**

**Patent Number : JP63225316**

*International patents classification : A61K-031/40 A61K-047/00*

**• Abstract :**

JP63225316 A A compsn. comprises, (a) indomethacin or diazepam; (b) at least one of 1-nonene, p-methane, alpha-terpinene, n-butyl-cyclohexane, t-butylcyclohexane, dipentene, pinane ethylcyclohexane, biphenyl, n-butylbenzene, myrcene, methylcyclopentadiene dimer, cis-1, 3-dimethylcyclohexane, dicyclohexyl, dimethylnaphthalene, p-cymene, dicyclopentadiene, 1,5-cyclooctadiene, cyclooctane, isooctane, 1-phenyl-1-cyclohexane and/or 1-dodecene; and (c) at least one dissolving agent of lower alcohols, glycols and/or pyrrolidones.

Dissolving agents are lower alcohols such as (m)ethanol, n-butyl alcohol and isoamyl alcohol, glycols such as propylene glycol and ethylene glycol, or pyrrolidones such as N-methylpyrrolidone, N-butylpyrrolidone and n-t-butylpyrrolidone. (2) Pref. proportion of the components (b) and (c) is 10,90-30,30. Pref. proportion of the component (a) is 0.2-10 wt.% of the whole compsn.

USE/ADVANTAGE Compsn. increases percutaneous absorption of indomethacin and diazepam. (0/0)

**• Publication data :**

Patent Family : JP63225316 A 19880920 DW1988-43 5p \* AP:  
1987JP-0001329 19870107

Priority n° : 1986JP-0251127 19861021; 1987JP-0001329  
19870107

Covered countries : 1

Publications count : 1

**• Patentee & Inventor(s) :**

Patent assignee : (NITL ) NITTO ELECTRIC IND CO

**• Accession codes :**

Accession N° : 1988-304731 [43]  
Sec. Acc. n° CPI : C1988-135077

**• Derwent codes :**

Manual code : CPI: B06-D01 B06-D07  
B07-D02 B09-D02 B10-E04C B10-E04D

B10-J02 B12-M02F

Derwent Classes : B02

Compound Numbers : R01255-M R02058-  
M R12843-M R11709-M R14784-M  
R14785-M R00763-M R04802-M R14787-  
M R00690-M R00416-M R14788-M  
R01196-M R01342-M R06215-M 8843-  
23202-M R14789-M R14790-M 8843-  
23201-M R14786-M R14791-M R01119-M  
R14319-M R00594-M 8843-23203-M  
R00137-M R00822-M 8843-23204-M

**• Update codes :**

Basic update code : 1988-43

## ⑪ 公開特許公報 (A)

昭63-225316

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/405  
31/55識別記号  
ADA  
AAH  
ABE府内整理番号  
7330-4C⑪公開 昭和63年(1988)9月20日  
7431-4C※審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑫発明の名称 外皮投与用組成物

⑬特願 昭62-1329

⑭出願 昭62(1987)1月7日

優先権主張 ⑮昭61(1986)10月21日 ⑯日本(JP) ⑰特願 昭61-251127

⑪発明者 堀 光彦 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内

⑪発明者 村岡 崇光 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内

⑪発明者 渡辺 重行 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内

⑪出願人 日東電工株式会社 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

⑯代理人 弁理士 高島 一

最終頁に続く

## 明 稞 書

ジシクロヘキシル

1. 発明の名称

ジメチルナフタレン

外皮投与用組成物

p-シメン

2. 特許請求の範囲

ジシクロベンタジエン

下記①成分、②成分および③成分を含有してなる外皮投与用組成物。

1,5-シクロオクタジエン

①インドメタシンまたはジアゼバム。

シクロオクタン

②1-ノネン

イソオクタン

p-メンタン

1-フェニル-1-シクロヘキサン

α-テルビネン

1-ドデセン

n-ブチルシクロヘキサン

から選ばれる少なくとも1種の化合物。

l-ブチルシクロヘキサン

③低級アルコール、グリコール類およびビロリド

ジベンテン

ン類から選ばれる少なくとも1種の溶解剤。

ピナン

3. 発明の詳細な説明

## 【産業上の利用分野】

エチルシクロヘキサン

本発明は、インドメタシンまたはジアゼバムを

ビフェニール

生体内へ効率よく経皮吸収させるための外皮投与

n-ブチルベンゼン

用組成物および経皮吸収を促進する方法に関する。

ミルセン

## 【従来の技術】

メチルシクロベンタジエンダイマー

従来、薬物を外皮に投与する場合は殺菌、消毒、

シス-1,3-ジメチルシクロヘキサン

鎮痛、鎮痒、消炎など外皮またはその直下の皮下

組織等、局所的に作用することを目的とするものであった。また、全身的作用を目的とする場合は、経口や注射による投与が従来よりおこなわれてきた。

ところが、経口投与の場合は、吸收後、肝一次代謝を受けやすいことや、吸收が不十分であったり、また効果の持続を図るには一次的に、必要以上に高濃度の体内濃度になる欠点があった。また、インドメタシンのように、経口投与によって、副作用として胃腸障害を生じる例もある。

一方、注射による投与は速やかな吸収が得られるが、医師等の専門家を必要とする。

近年、上記副作用や欠点を改善するため、全身作用を目的とする経皮投与が提案されている。薬物を経皮投与した場合、薬効の持続化が容易であることや皮膚組織から血流に入るため肝一次代謝を受けにくいなどの利点がある。しかしながら、正常皮膚は本来、異物の生体内への侵入を防ぐバリア機能を持っているため、皮膚を経由して薬物

を投与するのは局所作用を目的とする投与に限られていた。そのため、全身作用を目的とする場合には、経皮吸収促進剤が必要であり、近年各種のものが提案されているが、効果・安全性・使用感の点で、未だ十分とはいえない。特に、従来の経皮吸収促進剤は、インドメタシンおよびジアゼバムに対しては効果が少ない。また、インドメタシンに関しては炭素数10のテルペノイド類を溶解補助剤として使用することが提案されているが（特開昭58-189115号公報）インドメタシンの溶解度を高めて含有量を向上させることを目的としたもので、直接的にインドメタシンの吸収促進を目的としたものではない。また、本願出願人は、ハロゲンで置換されていてもよい炭素数5～20の飽和炭化水素、炭素数12～18の脂肪族カルボン酸のアルコールエステル及びエーテルと低級アルコールとを組み合わせた組成物を提案しており、この組成物によっても薬物の経皮吸収が促進されることを開示しているが（特開昭58-55411号公報）、インドメタシンおよびジア

ゼバムに関して、さらに優れた経皮吸収を促進する組成物が待望されている。

#### （発明が解決しようとする問題点）

本発明の目的は、インドメタシンおよびジアゼバムの経皮吸収を高めうる外皮投与用組成物を提供するものである。

本発明の他の目的は、インドメタシンおよびジアゼバムの経皮吸収を高める方法を提供することである。

#### （問題点を解決するための手段）

本発明者らは、かかる目的を達成するために既に研究した結果、インドメタシンおよびジアゼバム（①成分）という特定の薬物が、特開昭58-55411号公報には全く開示のない後述する特定化合物（②成分）と低級アルコール、グリコール類およびピロリドン類から選ばれた少なくとも1種の溶解剤（③成分）とよりなる組成物の存在下に経皮投与すると、速やかに経皮的に血流中へ吸収されること、および当該②成分および③成分よりなる組成物がインドメタシンまたはジアゼバム

を製剤化するに当たっての基剤の一要素として使用しうることを見出した。

本発明はかかる新知見に基づいて完成されたものであり、下記の成分、②成分および③成分を含有してなる外皮投与用組成物を提供するものである。

- ①インドメタシンまたはジアゼバム。
- ②1-ノネン、p-メンタン、α-テルピネン、n-ブチルシクロヘキサン、l-ブチルシクロヘキサン、ジベンテン、ピナン、エチルシクロヘキサン、ビフェニール、n-ブチルベンゼン、ミルセン、メチルシクロベンタジエンダイマー、シス-1,3-ジメチルシクロヘキサン、ジシクロヘキシル、ジメチルナフタレン、p-シメン、ジシクロベンタジエン、1,5-シクロオクタジエン、シクロオクタン、イソオクタン、1-ドデセン、1-フェニル-1-シクロヘキサンから選ばれる少なくとも1種の化合物。
- ③低級アルコール、グリコール類およびピロリドン類から選ばれる少なくとも1種の溶解剤。

本発明における溶解剤としては、低級アルコ

ル、グリコール類およびピロリドン類から選ばれる少なくとも一種が使用される。

低級アルコールとしては、メチルアルコール、エチルアルコール、n-ブロビルアルコール、1-s-o-ブロビルアルコール、n-ブチルアルコール、1-s-o-ブチルアルコール、s-e-c-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-アミルアルコール、1-s-o-アミルアルコールなどの炭素数1～5の脂肪族1価アルコールが好適なものとして挙げられる。

グリコール類としてはプロピレングリコールやエチレングリコールなどの如きアルキレングリコール（アルキレン部分は炭素数2または3のもの）が好適なものとして挙げられる。

ピロリドン類としてはN-メチルピロリドンなどのようにアルキル置換ピロリドンが好適であり、置換基としてのアルキル基としては、たとえばメチル、エチル、n-ブロビル、1-s-o-ブロビル、n-ブチル、s-e-c-ブチル、t-ブチル等のような炭素数1～4の低級アルキル基が好適しい。

は一般に外科用粘着テープで固定することによって外皮に適用される。また、ゲル剤としては、たとえばジベンジリデンソルビトール（例、ゲルオールD（新日本理化社製））を用いてゲル状となし、支持体上に展着したものなどがあげられる。また粘着テープ剤の粘着性基剤としては、アクリル系共重合物、ポリビニルエーテル化合物、ゴム系粘着性混合物など自体既知のものが挙げられる。その他の外用製剤も自体既知の手段にて容易に調製することができる。

#### 〔実施例〕

以下実施例、実験例などによって本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらによって何等限定されるものではない。

#### 実施例1～28

(1) (2) 成分 1 重量%

(2) (3) 成分 1.0 重量%

(3) (4) 成分 8.9 重量%

(1)、(2) 及び(3) として第1表に示したものを各々用いて、まず(1)、(2)を混合し、さらに(3)を加えることによって調製した。

本発明組成物における各成分の配合割合は、好ましくは次の通りである。すなわち、(2)成分との成分との重量比は通常5:9.5～7.5:2.5であり、好ましくは1.0:9.0～3.0:7.0である。また、(1)成分の配合量は、所望の効力を発するのに十分な量であればよく、それは患者の体重、症状などによって異なるものであり、これら条件に応じて適宜選択すればよく、(2)成分および(3)成分の合計に対して、好ましくは、0.01～2.0重量%、特に好ましくは0.2～1.0重量%である。なお、本発明組成物の皮膚塗布面積を増減することによって、薬物の使用量を調整できるので、からずしも上記の配合量に限定されるものではない。

本発明に係る外用医薬組成物は、そのまま、あるいは製薬上許容される既知の成分などを添加して、軟膏剤、硬膏剤、ローション剤、粘着テープ剤、含浸剤、ゲル剤などの非乳化性の外用製剤として外皮に投与される。含浸剤としては、たとえば、当該組成成分を適当な吸着体（ガーゼ、ろ紙、多孔質膜等）に吸着させたものが挙げられ、これ

ことによって調製した。

#### 比較例1～2

(1) (2) 成分 1 重量%

(2) n-ヘキサン 1.0 重量%

(3) (4) 成分 8.9 重量%

(1)、(2) 及び(3) として第1表に示したものを各々用いて、まず(1)、(2)を混合し、さらに(3)を加えることによって調製した。

#### 対照処方

(1) 薬物 1 重量%

(2) (3) 成分 9.9 重量%

(1) と(2)を混合することにより調製した。

#### 実験例1

実施例1～28および比較例1～2の組成物における(1)成分、即ち薬物の皮膚透過量を切削したラット腹部皮膚を使用して測定し、第1表には実施例1～28の結果を、また第2表には比較例1～2の結果を示した。

なお、第1表および第2表中の促進率は次のことを意味する。

## 促進率 = A / B

A : 実施例処方における薬物の皮膚透過量

B : 対照処方における薬物の皮膚透過量

## (測定方法)

皮膚の裏側に相当する部分が上記組成物と接し、皮膚の裏側に相当する部分が生理食塩水に接するようにラット皮膚をガラス製透過セルに取りつけ、生理食塩水中に透過してきた薬物を高速液体クロマトグラフィーにて定量した。なお、インドメタシンは4時間後、ジアゼバムは24時間後に測定した。

## (作用・効果)

本発明で使用される②成分および③成分よりなる組成物の存在下、インドメタシンまたはジアゼバムを外皮投与すれば、これら薬物の経皮吸収が著しく促進されるものであり、本発明の組成物を経皮投与すればインドメタシンおよびジアゼバムが速やかに経皮吸収される。

従って、本発明に従えば医師等の専門家を必要とせず、また胃腸障害を来すことなく、さらには

肝一次代謝をうけることなくインドメタシンおよびジアゼバムが、速やかにかつ持続的に血中に吸収されてその目的とする薬理活性が達成される。

(以下余白)

第1表

実験番号	①成分	②成分	③成分	促進率
1	インドメタシン	エチルビロリドン	1-ノネン p-メンタン α-テルピネン	17.1 27.9 29.3
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	-	-	-	-
11	-	-	-	-
12	-	-	-	-
13	-	-	-	-
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	-	-	-	-
17	-	-	-	-
18	ジアゼバム	エチルビロリドン	1-ノネン p-メンタン α-テルピネン	16.7 5.2 3.5
19	-	-	-	-
20	-	-	-	-
21	-	-	-	-
22	-	-	-	-
23	-	-	-	-
24	-	-	-	-
25	-	-	-	-
26	-	-	-	-
27	-	-	-	-
28	-	-	-	-

第2表

実験番号	①成分	②成分	③成分	促進率
1	インドメタシン	エチルアルコール	-	4.4
2	ジアゼバム	-	-	1.5

第1頁の続き

⑥Int.Cl. <sup>1</sup>	識別記号	序内整理番号
A 61 K 47/00	3 0 6	E-6742-4C
	3 1 0	E-6742-4C
	3 2 2	E-6742-4C
⑦発明者 佐藤 進	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内	
⑧発明者 丸山 幸治	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内	